

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002年6月20日 (20.06.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/48120 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 31/553, A61P 1/04

C07D 267/18,

(74) 代理人: 中村 稔, 外(NAKAMURA, Minoru et al.);
〒100-8355 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東
京ビル646号 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP00/08739

(22) 国際出願日: 2000年12月11日 (11.12.2000)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 味の素株
式会社 (AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒104-0031
東京都中央区京橋1丁目15番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 松沢俊博 (MAT-
SUZAWA, Toshihiro) [JP/JP]; 〒510-0885 三重県四日
市市大字日永1730 味の素株式会社 東海工場内 Mie
(JP). 関山隆顕 (SEKIYAMA, Takaaki) [JP/JP]. 谷田貝
正宣 (YATAGAI, Masanobu) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈
川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社 医薬研
究所内 Kanagawa (JP).

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国(広域): WIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ヨーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL CRYSTALS OF OXAZEPINE DERIVATIVES AND PROCESS FOR THE PRODUCTION THEREOF

(54) 発明の名称: 新規オキサゼピン誘導体結晶及びその製造方法

(57) Abstract: A process which comprises dissolving in a solvent a mixture of optically active 5,11-dihydro-5-[1-(4-methoxyphenethyl)-2-pyrrolidinylmethyl]dibenzo[b,e][1,4]oxazepine with optically active 5,11-dihydro-5-[1-[2-(4-methoxyphenyl)-ethyl]piperidin-3-yl]dibenzo[b,e][1,4]oxazepine, adding nitric acid to the obtained solution to precipitate crystals, and separating these crystals from the resulting system.

(57) 要約:

WO 02/48120 A1
本発明は、光学活性な5,11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェニル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン
及び光学活性な5,11-ジヒドロ-5-[1-[2-(4-メトキシフェニル)-エチル]ピペリジン-3-イル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン
の混合物を溶剤に溶解後、硝酸を添加して析出する結晶を分離する方法を提供す
る。

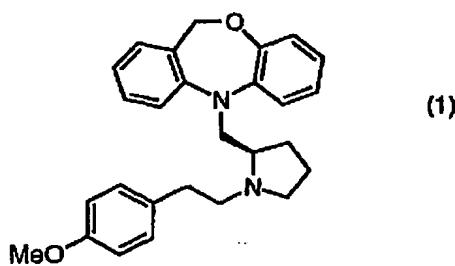
明細書

新規オキサゼピン誘導体結晶及びその製造方法

発明の背景

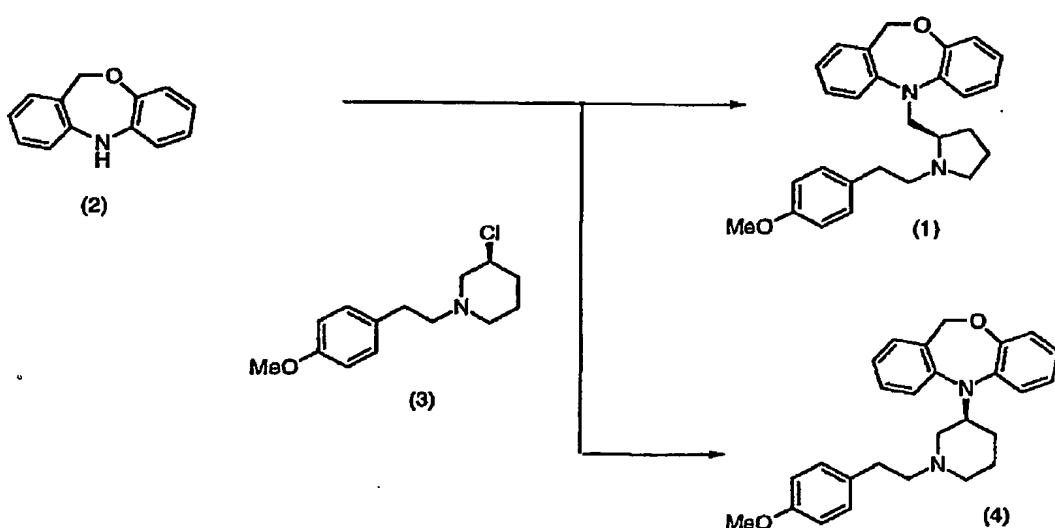
本発明は、カルシウムチャネル拮抗作用を有し、消化管運動機能異常症、特に過敏性腸症候群等の腸疾患の治療又は予防処置に有用な5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e] [1, 4] オキサゼピン誘導体の製造方法、更に詳しくは5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e] [1, 4] オキサゼピンの精製方法に関する。

下記式(1)で示される(R)-(+)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e] [1, 4] オキサゼピンはカルシウムチャネル拮抗作用を有し、消化管運動機能異常症、特に過敏性腸症候群等の腸疾患治療又は予防処置に有用であることが知られている(WO 97/33885)。



上記公報には(R)-(+)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e] [1, 4] オキサゼピン(1)の合成方法として下記のルートが示されているが、原料の5, 1

1-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン (2) に (S) - (+) - 3-クロロ-1-(4-メトキシフェネチル) ピペリジン (3) を反応させた際に、目的とする式 (1) の化合物以外に、副生成物である (S) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ピペリジン-3-イル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン (4) が大量に生成してしまい、目的とする化合物を得るためにカラムクロマトグラフィー等の工業的に煩雑な精製方法を用いる必要があった。



発明の開示

本発明の目的は、5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンの硝酸塩を提供すること、及びその工業的に有用な製造方法を確立することである。

本発明者らは上記の問題点を解決すべく鋭意検討を行った結果、5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン (2) 及び光学活性な3-クロロ-1-(4-メトキシフェネチル) ピペリジン、例えば (S) - (+) - 3

－クロロ－1－(4－メトキシフェネチル) ピペリジン(3)の反応液を有機溶剤で抽出濃縮して得られるオイル状の残さに、溶剤を添加してこれを再溶解し、さらに硝酸を添加することにより析出する結晶を濾過、乾燥することにより目的とする、5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンの硝酸塩が得られることを見いだし本発明を完成するに至った。

すなわち本発明は、5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン硝酸塩、特に(R)-(+)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン硝酸塩である。

また、本発明は5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン(2)及び光学活性な3-クロロ-1-(4-メトキシフェネチル)ピペリジンを反応させて得られる光学活性な5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンと5, 11-ジヒドロ-5-[1-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ピペリジン-3-イル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンの混合物に溶剤を加え、硝酸を添加し、5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン硝酸塩を晶析し、分離する事を特徴とする5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンの精製方法、特に光学活性な3-クロロ-1-(4-メトキシフェネチル)ピペリジンがS体であり、反応で得られる光学活性な5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン及び光学活性な5, 11-

ージヒドロ-5-[1-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ピペリジン-3-イル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンが、(R)-(+)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン及び(S)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ピペリジン-3-イル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンであり、晶析する硝酸塩が(R)-(+)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン硝酸塩である精製方法である。

発明を実施するための最良の形態

本発明に於ける、5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン、特に(R)-(+)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン(1)と5, 11-ジヒドロ-5-[1-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ピペリジン-3-イル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン、特に(S)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ピペリジン-3-イル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン(4)の混合物は、WO 97/33885に記載の方法で製造することができる。通常、目的とする化合物(1)と副生成物である化合物(4)の比率は6:1~8:1である。

具体的には、溶媒中塩基の存在下、5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン(2)と光学活性な3-クロロ-1-(4-メトキシフェネチル)ピペリジンとを、化合物(2)の使用量に対して化合物(3)を等モル

以上、好ましくは1～5倍モルの量で、通常0°C～150°C、好適には室温～100°Cの反応温度で、通常1～150時間の反応時間で反応させるのが好ましい。

目的とする硝酸塩を得るには、上記の方法で得られた反応液に酢酸エチル、トルエン、ジクロロメタン、酢酸イソプロピル等の抽出溶剤を加え、水、飽和食塩水等で洗浄後、必要に応じて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮する事により光学活性な5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン及び光学活性な5, 11-ジヒドロ-5-[1-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ピペリジン-3-イル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンの混合物をオイル状の残さとして得ることができる。この混合物から目的とする光学活性な5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンを単独で晶析分離することが不可能であるので、次の操作により精製を行う。

すなわち、上記で得られたオイル状の残さに、メタノール、エタノール、2-プロパノール、アセトニトリル、アセトン等の溶媒を添加しオイル状残さを溶解させる。溶解時の濃度は温度にもよるが20～25°Cで行う場合0.1～30wt%であるのが好ましく、より好ましくは1～10wt%、特に好ましくは3～5wt%が良い。

この溶液に硝酸を加えることにより目的とする硝酸塩を析出させるが、硝酸を加える温度は、用いる溶剤の沸点にもよるが20～60°Cが好ましく、より好ましくは30～50°Cでおこなうと良い。また、加える硝酸の濃度は0.25～1規定が好ましく、より好ましくは0.4～0.6規定である。硝酸を加えた後、好ましくは、室温(20～25°C)で6時間から24時間放置することにより、目的とする結晶を得ることができる。この場合、攪拌等を行ってもなんら差し支

えない。

析出した結晶は、通常の分離方法、例えば濾過や振り切り等で行うことにより目的の結晶を単離する事ができる。通常、晶析に用いた溶剤と水の混合溶剤で洗浄することにより、目的の化合物の純度を上げることができる。さらに、この結晶を乾燥する事により、目的の硝酸塩を得ることができる。

なお、上記のように本発明の研究者らはまず始めに、目的とする (R) - (+) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン(1)の結晶化を各種溶媒を用いて試みたが、いずれの溶媒でも結晶を析出することはできなかった。

また、硝酸以外の酸、例えば酢酸、ギ酸、DL-酒石酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、アジピン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、カンファースルホン酸、硫酸についての塩の生成を試みたが、いずれも目的とする塩を取得することができなかった。

得られた硝酸塩は、酢酸エチル等の抽出溶剤に懸濁し、水酸化ナトリウム水溶液等のアルカリ水溶液で中和、分層後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、必要に応じて濃縮し、これに塩化水素／酢酸エチル溶液等を滴下することにより、医薬として実際に用いる 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン塩酸塩を得ることができる。

本発明はまた、本発明の方法により、5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン硝酸塩から製造される該化合物の塩酸塩と、医薬的に許容できる担体又はアジュバントとを含有する医薬組成物を提供する。本発明の医薬組成物は、カルシウム拮抗作用を有し、消化管運動機能異常、特に過敏性腸症候群の治

療又は予防に有用である。ここで、医薬的に許容できる担体又はアジュバントとしては、消化管運動機能異常症を予防又は治療するために通常使用されるものがあげられ、このような担体又はアジュバントは当業者には明らかである。

本発明の医薬組成物は、常法により製剤化した、注射剤、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤、クリーム剤、座薬等の形態で、経口投与、静脈内投与、経皮投与、点眼投与することができる。投与量は投与する患者の症状、年齢、投与方法によって異なる。

実施例

次に、分析に用いた液体クロマトグラフィーの条件を記す。

カラム YMC-Pack ODS-AM AM-302

4.6 mm I. D. x 150 mm

溶媒 25 mMリン酸二水素ナトリウム（リン酸でpH 5.6に調整
）

：アセトニトリル = 55 : 45

流速 1 mL/min

検出法 UV 254 nm

カラム温度 25°C

注入量 10 μL

[実施例1] (R)-(+) -5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン硝酸塩の調製

(R)-(+) -5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル

) - 2-ピロリジニルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンと (S) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(2-(4-メトキシフェニル)エチル)ビペリジン-3-イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンの混合物の調製

60%水素化ナトリウム (4.51 g、113 mmol) を石油エーテルで洗浄した後、ジメチルスルホキシド (250 mL) に懸濁し、5, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン (20.3 g、103 mmol) を加え、窒素雰囲気下、室温で40分間攪拌した。この溶液に (S) - (+) - 3-クロロ-1-(4-メトキシフェネチル)ビペリジン ($[\alpha]$ D₂₅ 10.1° (C 1.2、エタノール)) (26.0 g、103 mmol) のジメチルスルホキシド (50 mL) 溶液を滴下して50°Cで5時間攪拌した。反応液を氷水中に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧留去して、油状物 (36.2 g) を得た。

得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒 (4:1~2:1) で溶出する事により、(R) - (+) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンと (S) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)ビペリジン-3-イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンをそれぞれ単離した。

分析値

(R) - (+) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン
スペクトルはWO 97/33885に記載されている標品のそれに一致した。

(S) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ピペリジン-3-イル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン(ピペリジン型副生成物)

¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.25(m, 1H), 1.56-1.77(m, 2H), 1.97(dt, J=3.3, 11.0Hz, 1H), 2.07(m, 1H), 2.17(m, 1H), 2.48-2.60(m, 2H), 2.61-2.72(m, 2H), 2.86(m, 1H), 3.35(m, 1H), 3.78(s, 3H), 3.97(m, 1H), 5.30(br, 2H), 6.75-6.89(m, 5H), 7.05-7.12(m, 4H), 7.15(m, 1H), 7.25-7.31(m, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃) : δ 24.3, 30.5, 32.6, 53.5, 55.2, 57.6, 59.6, 60.8, 70.3, 113.8, 119.6, 120.9, 124.1, 124.5, 124.9, 125.3, 128.7, 128.8, 129.5, 132.4, 133.2, 135.6, 148.4, 151.1, 157.9.

ESI MASS m/z : (MH⁺) 415.

なお、上記で得た油状物のHPLC分析における(R) - (+) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン(26.1g、63.0mmol)と(S) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)ピペリジン-3-イル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンのエリア比率は、7.3:1であった。

混合物からの(R) - (+) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン硝酸塩の調製

(R) - (+) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン(2

6.1 g、63.0 mmol) を含む油状物 (36.2 g) をエタノール (720 mL) に溶解し、0.5 M 硝酸 (720 mL、360 mmol) を加えて室温で終夜で攪拌した。析出した結晶を濾過して (R) - (+) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン硝酸塩 (22 g、43.7%) を得た。

分析値

(R) - (+) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン硝酸塩
¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.92-2.28(m, 4H), 2.85-3.15(m, 4H), 3.48-3.61(m, 2H), 3.79(s, 3H), 3.91(m, 1H), 4.05(dd, J=13.9, 8.2 Hz, 1H), 4.52(dd, J=13.9, 5.4 Hz, 1H), 5.16(d, J=12.4 Hz, 1H), 5.30(d, J=12.4 Hz, 1H), 6.80-6.90(m, 5H), 6.98(m, 1H), 7.04-7.13(m, 4H), 7.23-7.36(m, 2H), 11.6(brs, 1H).
¹³C NMR (CDCl₃) : δ 22.2, 28.8, 31.0, 50.3, 54.9, 55.3, 57.2, 65.8, 70.1, 114.4, 119.4, 119.5, 120.3, 121.8, 124.0, 124.3, 127.6, 128.9, 129.7, 129.8, 130.7, 135.0, 149.3, 150.0, 158.8.

HPLC 分析を行ったところ (R) - (+) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンと (S) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル) ピペリジン-3-イル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピンのエリア比率は、49.7 : 1 であった。

[参考例 1] (R) - (+) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサ

ゼビン硝酸塩からの (R) - (+) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼビン塩酸塩の調製

(R) - (+) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼビン硝酸塩 (2.2 g, 4.4. 7 mmol) を酢酸エチル (1000 mL) に懸濁し、0.2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (500 mL, 100 mmol) を加えて室温で1時間攪拌した。分層後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、(R) - (+) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼビンの濃度が 4.5 wt % になるように有機層を減圧濃縮した。この溶液に 4 M 塩化水素／酢酸エチル溶液 (2.3 mL, 9.2 mmol) を滴下して、(R) - (+) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼビン塩酸塩 (17.8 g, 83%) を白色結晶として得た。

得られた結晶の各種分析を行ったところ、そのスペクトルは WO 97/33885 記載のそれと一致した。

[参考例2] (R) - (+) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼビン塩酸塩からの (R) - (+) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼビン硝酸塩の調製

(R) - (+) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン塩酸塩(1.41g、3.13mmol)をエタノール(23mL)に溶解し、0.14M硝酸(47mL、6.5mmol)を滴下して室温で終夜で攪拌した。析出した結晶を濾過して(R) - (+) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン硝酸塩(1.58g、86.4%)を得た。

5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンに光学活性な3-クロロ-1-(4-メトキシフェネチル)ピペリジンを反応させて得られる、目的とする光学活性な5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン及び副生成物である光学活性な5, 11-ジヒドロ-5-[1-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ピペリジン-3-イル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンの混合物から、目的とする光学活性な5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンをカラムクロマトグラフィー等の工業的に煩雑な精製方法を用いることなく容易に単離する事が可能となった。

請求の範囲

1. 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン硝酸塩。
2. ピロリジンの2位がR体である請求項1記載のオキサゼピン硝酸塩。
3. 5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン及び光学活性な3-クロロ-1-(4-メトキシフェネチル)ピペリジンを反応させて得られる光学活性な5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンと5, 11-ジヒドロ-5-[1-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ピペリジン-3-イル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンの混合物に溶剤を加え、硝酸を添加し、5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン硝酸塩を晶析し、分離することを含む5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンの精製方法。
4. 光学活性な3-クロロ-1-(4-メトキシフェネチル)ピペリジンがS体であり、反応で得られる光学活性な5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン及び光学活性な5, 11-ジヒドロ-5-[1-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ピペリジン-3-イル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンが(R)-(+)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン及び(S)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ピペリジン-3-イル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピンであり、晶析する硝酸塩が、(R)-(+)-5, 11-ジヒドロ-5-

〔1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル〕ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン硝酸塩である請求項3記載の精製方法。

5. 光学活性な5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピンと5, 11-ジヒドロ-5-[1-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ピペリジン-3-イル]ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピンの油状混合物に溶剤を添加して0. 1~30wt%の濃度になるように溶解し、次いで0. 25~1規定の硝酸を加えた後、室温で放置することにより5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン硝酸塩を晶析させる請求項3記載の精製方法。

6. (R)-(+)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン及び(S)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ピペリジン-3-イル]ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピンの油状混合物に溶剤を添加して0. 1~30wt%の濃度になるように溶解し、次いで0. 25~1規定の硝酸を加えた後、室温で放置することにより(R)-(+)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン硝酸塩を晶析させる請求項4記載の精製方法。

7. 該油状混合物に溶剤を添加して1~10wt%濃度になるように溶解し、次いで20~60°Cで0. 4~0. 6規定の硝酸を加えた後、室温で6時間から24時間放置することにより(R)-(+)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン硝酸塩を晶析させる請求項4記載の精製方法。

8. 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロ

リジニルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン塩酸塩を製造するための前駆物質としての 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン硝酸塩の使用。

9. 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン硝酸塩が、(R)-(+)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン硝酸塩である請求項 8 記載の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/08739

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D267/18, A61K31/553, A61P1/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D267/18, A61K31/553, A61P1/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN)

REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 97/33885, A1 (Ajinomoto, Inc.), 18 September, 1997 (18.09.97)	1-9

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
21 February, 2001 (21.02.01)Date of mailing of the international search report
06 March, 2001 (06.03.01)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))
Int. C1' C07D 267/18, A61K 31/553, A61P 1/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))
Int. C1' C07D 267/18, A61K 31/553, A61P 1/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN)

REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 97/33885, A1 (Ajinomoto, Inc.) 18. 9月. 1997 (18. 09. 97)	1-9

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21. 02. 01

国際調査報告の発送日

06.03.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

横尾 俊一

4 P 9840



電話番号 03-3581-1101 内線 3490